

学位授与番号	医博乙第 1061 号
学位授与年月日	平成元年 6 月 21 日
氏 名	古 澤 明 彦
学位論文題目	ヌードマウス可移植性肝細胞癌に対するインターフェロン- $\beta$ と徐放性制癌剤 の単独及び併用効果 一腫瘍内直接投与による実験的検討一
論文審査委員	主 査 服 部 信 副 査 中 沼 安 二 竹 田 亮 祐

## 内容の要旨および審査の結果の要旨

肝細胞癌に対する局所化学療法の有用性を探るため、ヌードマウス可移植性肝細胞癌に対しインターフェロン- $\beta$  (IFN- $\beta$ )、マイトマイシン-C (MMC)あるいはアドリアマイシン (ADM)を含有する徐放性制癌剤を腫瘍内に直接投与し、in vivo におけるそれらの単独及び併用効果について実験的に検討した。用いた腫瘍はin vitro で培養されたHBS抗原、アルファフェトブロテイン (AFP) 産生性肝癌細胞株PLC/PRF/5の $1 \times 10^7$ 個を5～6週齢のBALB/C nu/nuマウスの背部皮下に移植し、約1cm大に発育した段階で細切後、別のヌードマウスに移植、以後継代可能となった腫瘍である。IFN- $\beta$ はヒト2倍体線維芽細胞より得、比活性は $1 \times 10^7$  IU/mg protein以上である。徐放性制癌剤は羽生等により開発された放出持続期間が約1カ月の針状でそれぞれMMC 1mg, MMC 0.5mg, ADM 0.5mg, を含有する3種類を使用した。腫瘍重量が400～500mgに達した時点より実験を開始し5週目に終了した。IFN- $\beta$ は生理食塩水に溶解し $6 \times 10^4$  IU/50 $\mu$ l,  $3 \times 10^5$  IU/50 $\mu$ lに調整後、週2回ずつ計10回無菌的に腫瘍内に投与した。制癌剤は開始時に無菌的に腫瘍内に投与した。実験には継代4～7代の腫瘍を用い、それぞれにIFN- $\beta$ 単独, 制癌剤単独, IFN- $\beta$ とMMCの併用, IFN- $\beta$ とADMの併用投与を行った。IFN- $\beta$ 単独投与の検討では $6 \times 10^4$  IU,  $3 \times 10^5$  IUの両群はいずれも無治療群に比し、腫瘍重量やAFP値、組織所見に有意の差は認められなかった。制癌剤単独ではMMC 1mg, 同0.5mgの各群は終了時、無治療群に比し腫瘍重量が有意に減少し ( $p < 0.005, p < 0.05$ )、MMC 1mg群は同0.5mg群に比しても有意に減少していた ( $p < 0.05$ )。組織学的検討では投与部を中心に広範な凝固壊死が認められた。しかし一部の脈管周囲では腫瘍細胞が残存し薬剤到達範囲は限局的であった。MMC 0.5mg とIFN- $\beta$ との併用では $6 \times 10^4$  IU,  $3 \times 10^5$  IUのいずれも、終了時MMC単独群に比し腫瘍重量が有意に減少し ( $P < 0.05$ )、高用量群である $3 \times 10^5$  IUではAFP値も有意に減少していた ( $P < 0.05$ )。ADM 0.5mgとIFN- $\beta$ との併用では、腫瘍重量上有意の抑制効果は認められなかったが、 $3 \times 10^5$  IU群ではAFP値がADM単独群に比し有意に減少していた ( $P < 0.05$ )。

以上より肝細胞癌に対するIFN- $\beta$ の腫瘍内直接投与は制癌剤との併用により、制癌剤の有する抗腫瘍活性を増強し得ることが示唆され、未だ明確でない肝細胞癌の体系的化学療法の確立に極めて有意義な結果と思われた。